

**Untersuchungen über die
Kallikreinausscheidungswerte
bei Gesunden
und chirurgisch Erkrankten**

Wolfgang Brenner

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor : Professor Dr. E. K. FREY

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE KALLIKREINAUSSCHIEDUNGSWERTE
BEI GESUNDEN
UND CHIRURGISCH ERKRANKTEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Brenner
aus München



1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. E. K. FREY

Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 1959

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Herrn Professor Dr. E. K. FREY danke ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik München.

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt unter der Anleitung von Herrn Privatdozenten Oberarzt Dr. W. HARTENBACH, dem ich für die Überlassung des Themas und die vielseitige Unterstützung während der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

I. Einleitung	1
II. Versuchsmethoden	2
III. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	3
IV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	4
V. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	5
VI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	6
VII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	7
VIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	8
IX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	9
X. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	10
XI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	11
XII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	12
XIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	13
XIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	14
XV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	15
XVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	16
XVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	17
XVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	18
XIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	19
XX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	20
XXI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	21
XXII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	22
XXIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	23
XXIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	24
XXV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	25
XXVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	26
XXVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	27
XXVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	28
XXIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	29
XXX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	30
XXXI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	31
XXXII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	32
XXXIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	33
XXXIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	34
XXXV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	35
XXXVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	36
XXXVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	37
XXXVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	38
XXXIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	39
XL. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	40
XLI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	41
XLII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	42
XLIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	43
XLIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	44
XLV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	45
XLVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	46
XLVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	47
XLVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	48
XLIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	49
L. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	50
LI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	51
LII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	52
LIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	53
LIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	54
LV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	55
LVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	56
LVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	57
LVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	58
LIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	59
LX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	60
LXI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	61
LXII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	62
LXIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	63
LXIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	64
LXV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	65
LXVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	66
LXVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	67
LXVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	68
LXIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	69
LXX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	70
LXXI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	71
LXXII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	72
LXXIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	73
LXXIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	74
LXXV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	75
LXXVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	76
LXXVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	77
LXXVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	78
LXXIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	79
LXXX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	80
LXXXI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	81
LXXXII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	82
LXXXIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	83
LXXXIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	84
LXXXV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	85
LXXXVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	86
LXXXVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	87
LXXXVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	88
LXXXIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	89
LXXXX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	90
LXXXXI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	91
LXXXXII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	92
LXXXXIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	93
LXXXXIV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	94
LXXXXV. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	95
LXXXXVI. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	96
LXXXXVII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	97
LXXXXVIII. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	98
LXXXXIX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	99
LXXXXX. Ergebnisse der Kaffeebestimmung	100

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	9
A. THEORETISCHER TEIL	
I. Definitionen	10
II. Pharmakologie des Kallikreins	10
1. Wirkung auf den Blutkreislauf	10
a) Wirkung auf die einzelnen Gebiete	11
b) Veränderungen am Herzen und im Gesamtkreislauf	12
2. Wirkung auf die glatte Muskulatur	13
3. Wirkung auf den Stoffwechsel	13
a) Respiratorischer Stoffwechsel	13
b) Blutzucker	13
c) Nierentätigkeit	14
d) Magensaftsekretion	14
III. Physiologie des Kallikreins	15
1. Bildung des Kallikreins	15
2. Verhalten im Blutkreislauf	16
3. Ausscheidung des Kallikreins	17
IV. Chemie des Kallikreins und seine Darstellung	19
V. Depot-Padutin, seine Wirkung und therapeutische Verwendungsmöglichkeit	20
VI. Stress - ACTH - Kallikrein	21
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	23
I. Methodik der quantitativen Kallikreinbestimmung im menschlichen Harn	23
1. Versuchstiere	23
2. Versuchsanordnung	24
3. Dialyse und Auswertung	26

	Seite
II. Krankengut	27
1. Einteilung	28
2. Kallikreinausscheidungswerte bei:	
A) gesunden Personen	28
B) benignen Krankheitsbildern	29
C) malignen Krankheitsbildern	33
D) innersekretorischen Erkrankungen	36
C. ZUSAMMENFASSUNG	37
LITERATURVERZEICHNIS	39
LEBENS LAUF	44

E I N L E I T U N G

Bei experimentellen Studien stellte FREY (1) 1925 fest, daß sich nach intravenöser Injektion von kleinen Harnmengen bei narkotisierten Hunden, deren Carotis mit einem Frank-Petter'schen Federmanometer verbunden war, der Blutdruck regelmäßig änderte. Es ergaben sich einheitliche Kurven mit kurz anhaltenden mehr oder weniger starken Senkungen des mittleren Blutdruckes, die abhängig von der Menge des injizierten Harns waren. Dieselbe Veränderung des Kurvenbildes trat bei Wiederholung der Injektion und bei Einspritzung von Menschenharn ein. Unter den in ihrer chemischen Konstitution bekannten Harnbestandteilen war keiner, der in Mengen, wie sie in 5 - 20 ccm Harn vorkommen, eine feststellbare Kreislaufwirkung ausübte. Hiermit war eine neue kreislaufaktive Substanz gefunden, die im Gegensatz zu anderen blutdrucksenkenden Stoffen hochmolekular und thermolabil war. Auf der Suche nach ihrer Herkunft wurde nach weiteren Studien das Pankreas als ihre Hauptproduktionsstätte erkannt. Abgeleitet von $\kappa\alpha\lambda\lambda\iota\kappa\epsilon\iota\varsigma$, das im Griechischen neben $\pi\acute{\alpha}\nu\kappa\epsilon\alpha\varsigma$ als Bezeichnung der Bauchspeicheldrüse gebraucht wurde, wurde der neue Wirkstoff Kallikrein genannt.

DEFINITIONEN DER BIOLOGISCHEN EINHEITEN FÜR KALLIKREIN UND SEINE INAKTIVATOREN nach FREY (2), WERLE (3), SCHULTZ (4) .

1. Eine Kallikrein-Einheit (1 KE) ist diejenige Menge Kallikrein, die bei intravenöser Injektion an der Carotidruckkurve eines Hundes dieselbe Wirkung hervorruft wie 5 ccm normaler Menschenharn, die einer Sammelprobe von mindestens 50 l entnommen und 24 Stunden durch Zellophanmembran gegen fließendes Wasser dialysiert wurden.
2. Eine Inaktivator-Einheit (1 IE) ist diejenige Menge Inaktivator, die bei p_H -8 und $37^{\circ}C$ innerhalb von 2 Stunden 1 KE so weit zu inaktivieren vermag, daß an der Carotidruckkurve eines Hundes auch nach intravenöser Injektion keine Wirkung mehr erkennbar ist.
3. Der Reinheitsgrad der Kallikreinpräparate wird definiert durch die Gewichtsmenge organischer Substanz in mg oder μ , die am Versuchstier die Wirkung von 1 KE hervorruft.
4. Der Reinheitsgrad der Inaktivatorpräparate wird definiert durch die Gewichtsmenge organischer Substanz in mg oder μ , an die die Wirkung von 1 IE gebunden ist.

PHARMAKOLOGIE DES KALLIKREINS

WIRKUNG AUF DEN BLUTKREISLAUF

Die wesentlichen pharmakologischen Wirkungsmechanismen des Kallikreins auf den Kreislauf sind in den Arbeiten von FREY und KRAUT (5), HOCHREIN und KELLER (6), KRAYER und RÜHL (7), FELIX (8) und SCHNEIDER und SPRINGORUM (9) niedergelegt.

Die Untersuchungen wurden an Tieren, zum größten Teil an Hunden, durchgeführt und durch Beobachtungen an Menschen ergänzt.

Wirkung auf die einzelnen Gebiete

Im Coronarkreislauf kommt es nach intravenöser Kallikreininjektion zu einer Vermehrung der aus dem Sinus coronarius ausfließenden Blutmenge, die bis zu 80% der Ausgangsdurchblutung betragen kann. Diese Beobachtung wurde am denervierten Herzen eines Herz-Lungenpräparates gemacht und durch übereinstimmende Befunde am ganzen Hund weiter ausgebaut.

FRIEDLÄNDER (10) konnte durch seine mikrophotographischen Aufnahmen zeigen, daß es nach intravenösen Gaben von Kallikrein in der Haut zur Erweiterung von Arteriolen und Kapillaren und damit zur Mehrdurchblutung kommt. Die Änderungen der Hautdurchblutung konnten auch indirekt durch Messungen der Hauttemperatur nachgewiesen werden. Der Temperaturanstieg, der auf die Verabreichung von Padutin erfolgt, bleibt jedoch immer unter 37°C (11).

Sowohl bei Tieren als auch bei Menschen werden die Gefäße der Extremitäten durch Kallikrein (Padutin) stark erweitert (5). MADLENER und LOEWENECK (12) konnten diese Feststellung arteriographisch aufzeigen. Diese Beobachtung führte zur Padutinbehandlung von Durchblutungsstörungen.

Ebenso kommt es nach intravenöser Applikation von Kallikrein zu einer vermehrten Blutfülle im Gehirn, die gleichzeitig mit dem Absinken des mittleren Carotisblutdruckes einsetzt und mit einem Anstieg des Liquordruckes einhergeht. (13). Auch an der Retina konnte eine vermehrte Durchblutung nachgewiesen werden (8).

Nach TAUBER und KEYSSLER (14) werden die Druck- und Durchblutungsverhältnisse im kleinen Kreislauf als sekundäre Folge vermehrten Rückstromvolumens aufgefaßt. Eine aktive Beeinflussung der Lungengefäße durch intravenöse Injektion von Kallikrein wird verneint. Die Steigerung des venösen Rückstromvolumens wird durch eine Minderdurchblutung im Gebiet der Vena portae gedämpft. Von einem gesunden Herzen kann das Mehrangebot an Blut, zumal es gestaffelt erfolgt, ohne weiteres bewältigt werden.

Blutstromvolumen von Leber und Milz werden vermindert, um nach Abklingen der Kallikreinwirkung wieder in die Ausgangslage zurückzu-kehren. Die Durchströmung der Darm-, Mesenterial- und Nie-
 rengefäße ändert sich passiv mit dem mittleren Carotisblutdruck
 (5) (9).

Veränderungen am Herzen und im Gesamtkreislauf

Nach intravenöser Kallikreininjektion ist beim Menschen eine Zunah-me der Pulsfrequenz zu beobachten, die aber wohl auf die vermehrte Blutfüllung des rechten Vorhofs, verursacht durch den stärkeren ve-nösen Rückstrom, als auf eine direkte Beeinflussung des Keith-Flack'schen Sinusknotens zurückzuführen ist (7).

Die größeren Gefäße (Arterien und Venen) zeigen gegen Kallikrein ein refraktäres Verhalten. Jedoch wurde eine Beschleunigung des Blut-stromes als Folge der Erweiterung der Arteriolen beobachtet (5).

FREY, WERLE und SACKERS (15, 16) konnten am gesunden Menschen durch Messungen mit dem Sphygmomanometer nach Riva-Rocci eine Änderung der Blutdruckamplitude aufzeigen. Die Amplitude erfährt zu Beginn der Kallikreininjektion durch den stärkeren Abfall des systoli-schen Blutdruckes gegenüber dem diastolischen eine Abnahme und spä-ter durch den rascheren Anstieg des systolischen Blutdruckes eine Zu-nahme.

Die resultierende Wirkung auf den Gesamtblutkreislauf zeigt sich am mittleren arteriellen Blutdruck. 0,1 KE/kg, intravenös in-jiziert, senken den mittleren Carotisblutdruck um 30 - 40% (5), ei-ne Beobachtung, die wir bestätigen konnten.

Kallikrein gehört damit in die Gruppe der körpereigenen blutdrucksen-kenden kreislaufaktiven Stoffe, wie Histamin, Acetylcholin und Ade-nylsäure. Daher ist ihm wohl auch nach unserer Ansicht die Aufgabe beizumessen, durch seine lokale chemische Wirkung auf die Blutregu-lation zwischen Aktions- und Kompensationsgebieten im Sinne einer "Wechselberieselung" einzuwirken.

WIRKUNG AUF DIE GLATTE MUSKULATUR

WERLE (17) konnte bei Versuchen am isolierten Hundedarm starke durch Kallikreingaben hervorgerufene Kontraktionen nachweisen, die auch am menschlichen Appendix beobachtet wurden (18). Der menschliche gravide Uterus reagiert auf Kallikrein im Gegensatz zum nichtgraviden ebenfalls mit starken Kontraktionen (19). Diese Vorgänge können durch Adrenalin reversibel aufgehoben werden und bestätigen den Antagonismus dieser beiden Stoffe (20).

Auf die spastisch kontrahierte glatte Muskulatur der Bronchien und des Magens hingegen wirken Kallikrein und Adrenalin in gleicher Weise spasmolytisch. Versuche von HAUN (21) am künstlich erzeugten Histaminbronchospasmus und von WERLE (22) am, durch die Durchtrennung der Halsvagi hervorgerufenen Cardiospasmus geben darüber Aufschluß. Nach Versuchen von ELLIOT und NUZUM (23) vermag Kallikrein den pressorischen Effekt von Adrenalin aufzuheben. TELLENBACH (24) berichtet über die spasmolytische Wirkung bei Erkrankungen des ZNS.

WIRKUNG AUF DEN STOFFWECHSEL

Respiratorischer Stoffwechsel

SZAKALL und NEFFLEN (25, 26) führten nach intravenösen Kallikreingaben an nicht narkotisierten Hunden ausführliche Respirationsversuche durch. Sie konnten sowohl bei hohen Gaben von 10 - 30 KE als auch bei verhältnismäßig niedrigen von 7 KE in 8 Stunden eine Grundumsatzsteigerung von rund 12% feststellen. CREMER (27) konnte am Menschen an Hand der Alkalireserve und des Blut- p_{H} gleichfalls eine Stoffwechselsteigerung erkennen.

Blutzucker

Untersuchen von FREY, KRAUT und WERLE (28) ergaben bei Diabetikern nach intramuskulärer Injektion von Kallikrein eine Senkung des Blutzuckerspiegels, die bei stoffwechselgesunden Menschen nicht beob-

achtet werden konnte. ALTENBURGER (29) dagegen sah bei stoffwechselgesunden Menschen eine Herabsetzung des Blutzuckers, bei durch Belastung mit Traubenzucker erfolgter alimentärer Hyperglykämie eine Verminderung und darauffolgende tiefe Hypoglykämie. PETRIDES (31), MOHNICKE und LÜBKEN (30) führten Vergleichsversuche zwischen Insulin und Padutin zur Behandlung von Diabetes mellitus durch, die jedoch eine Verwendung von Padutin an Stelle von Insulin ausschließen.

Nierentätigkeit

FREY und KRAUT (5) konnten im Tierversuch nach intravenöser Kallikreinzufuhr eine Verminderung der Harnsekretion verfolgen, die jedoch mit Wiederherstellung des Carotidruckes auf seinen Ausgangszustand meist in Harnflut übergeht. Diese Beobachtung wurde im Tierexperiment (25) und am Menschen (32) bestätigt. Änderungen in der Harnzusammensetzung während der vermehrten Diurese fanden NEFFLEN und SZAKALL (26). Einer kurz andauernden Verminderung der Stickstoffausscheidung folgt eine lang dauernde Vermehrung. Die Phosphatausscheidung erfährt eine längere Blockade, die ebenfalls durch eine darauffolgende Mehrausscheidung kompensiert wird. Blockadedauer und Ausmaß der Mehrausscheidung sind von der injizierten Kallikreinmenge abhängig. Tagesbilanzversuche haben ergeben, daß weder die N- noch die P-Ausscheidung endgültig von Kallikrein beeinflusst werden.

Magensaftsekretion

CATTANEO (32) fand nach intramuskulärer Einspritzung von Kallikrein bei normaciden Mägen eine Erhöhung der Acidität und der sezernierten Mengen in einem der Wirkung des Probefrühstücks entsprechendem Umfang. DUSCHL und LINGMANN (33) diskutieren bei Kallikrein die indirekte Anregung der Sekretion durch Vagusreizung.

PHYSIOLOGIE DES KALLIKREINS

Bildung des Kallikreins

Nach Untersuchungen von KRAUT, FREY und WERLE (34, 35) ist das Pankreas, das bei Mensch und Tier große Mengen von Kallikrein enthält, als Hauptbildungsstätte dieses Stoffes anzusehen. Nach Entfernung des Pankreas bei Hunden geht die Kallikreinausscheidung im Harn bis auf $1/5$ des ursprünglichen Wertes zurück, ohne jemals ganz aus dem Harn zu verschwinden. WERLE (36, 37) gelang der Nachweis der Speicheldrüsen als weitere Produktionsstätten des Kallikreins. Da nach Exstirpation aller dieser Drüsen der Wirkstoff im Harn noch nachweisbar ist, muß es noch eine oder mehrere Produktionsmöglichkeiten geben, die bis jetzt noch nicht aufgefunden werden konnten. FREY (38) teilt mit, daß nach vollständiger Exstirpation der Milz ein schnelles und starkes Absinken des Kallikreinspiegels zu beobachten ist. Bei langsamem Ausschalten der Milz in mehreren Sitzungen bleibt das Kallikreinniveau normal. Durch Ausfall eines inneren Sekrets wird eine Umstimmung des Hormonhaushaltes zur Diskussion gestellt.

In den Speicheldrüsen ist das Kallikrein nur in aktiver Form enthalten und gelangt auf innersekretorischem Weg direkt in das Blut. Aus dem Pankreas gelangt das Kreislaufhormon teils auf dem Weg der inneren Sekretion in das Blut, teils durch äußere Sekretion in den Dünndarm. Bei Unterbindung sämtlicher Ausführungsgänge in den Darm verringert sich die Ausscheidung des Kallikreins im Harn nicht. Das äußere Sekret enthält ebenfalls regelmäßig, wenn auch in wechselnden Mengen, Kallikrein (39, 40).

Sowohl im Pankreasgewebe als auch im äußeren Sekret der Drüse scheint das Kallikrein, ähnlich der Proteinase Trypsin, in einer inaktiven Vorstufe, dem sogenannten Kallikreinogen, enthalten zu sein und bei Berührung mit Darmsaft aktiviert zu werden. Nach Thermokauterisation der Darmschleimhaut bleibt die Eliminierung von Kallikrein aus (41). Bei der äußeren Sekretion wird durch die Enterokinase des Dünndarms das Trypsinogen umgewandelt in Trypsin, das seinerseits das Kallikreinogen zu Kallikrein aktiviert. Die-

se Freilegungsreaktion ist demnach ein proteolytischer Vorgang und kann in vitro durch die Proteinase Papain erzeugt werden (42). Auch innerhalb der Drüse selbst besteht die Möglichkeit der Aktivierung durch autolytische Prozesse. FREY (43) weist in diesem Zusammenhang auf die Behandlungsmöglichkeit mit inaktiviertem Kallikrein bei Pankreasnekrose hin, um die Wirksamkeit des Trypsins auszuschalten.

Verhalten im Blutkreislauf

Kallikrein gelangt also außersekretorisch durch Resorption aus dem Verdauungstraktus und innersekretorisch direkt in das Blut. Hier wird seine Wirkung auf den Blutkreislauf in Form einer reversiblen Inaktivierung aufgehoben (5, 2).

Die Aufhebung der Kallikreinwirksamkeit erfolgt durch einen Eiweißkörper des Serums, der Kallikreininaktivator genannt wird. Als hochmolekulare Substanz vermag er die tierische Membran nicht zu durchdringen und ist deshalb nur bei Schädigung der Kapillarendothelien in pathologischen Körperflüssigkeiten nachweisbar.

Über die Inaktivierung des Kallikreins hat WERLE (3) ausführliche Versuche angestellt. Bei Vermischung des Kallikreins in vitro mit Inaktivator dauert es einige Minuten, bis die vollständige Inaktivierung erreicht ist. Demnach ist die Inaktivierung eine Zeitreaktion. Ferner ist die Inaktivierung eine von der Menge der Komponenten abhängige reversible Gleichgewichtsreaktion. Neben der inaktiven Verbindung sind immer noch Mengen von Kallikrein und freiem Inaktivator vorhanden. Die Lage des Gleichgewichts der Reaktion:



ist abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Bei schwach al-kalischem p_H -Wert zwischen 7,5 und 8,5 liegt das Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite der inaktiven Verbindung. Bei Verschiebung des p_H -Wertes nach der sauren oder alkalischen Seite hin verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite der freien Komponenten Kallikrein und Inaktivator.

HÄBLER (44) konnte bei Abschnürung einer Extremität mit der Esmarch'schen Binde im Kapillarblut Verschiebungen von 0,15 - 0,2 p_H -Einheiten nach der sauren Seite feststellen. FREY (45) registrierte bei Ver-

suchen über die reaktive Hyperämie nach Lösung der Binde den Carotisblutdruck und beobachtete Veränderungen wie nach intravenöser Einspritzung von 1 - 2 KE.

FREY (46) mißt diesem Vorgang folgende physiologische Bedeutung zu: "Die produzierenden Organe bewirken dauernd eine Auffüllung des Vorrats an inaktivem Kallikrein im Blut. Je nach dem Überschuß an Inaktivator, der hierbei verbleibt, ändert sich die Reaktionsbereitschaft, indem bei geringerem Überschuß das System auf Säurebildung empfindlicher reagiert. Die eigentliche Regulierung aber erfolgt durch die Zerlegung der inaktiven Verbindung infolge Säurebildung, und zwar lokal innerhalb begrenzter Gebiete des Kapillarkreislaufs bei geringer Säurebildung oder im gesamten Blutkreislauf bei größerer Säurebildung. Beseitigung der Säuerung durch oxydativen Abbau der Milchsäure und Ausatmen der Kohlensäure oder durch Resynthese der Milchsäure zu Glykogen stellt den Ausgangszustand wieder her, indem bei steigendem p_H das freigewordene Kallikrein wieder an seinen Inaktivator gebunden wird."

Nach seinem Verhalten läßt sich Kallikrein als Biokatalysator sowohl in die Reihe der Fermente, als auch in die Reihe der Hormone einordnen.

Ausscheidung des Kallikreins

Von den Nieren wird das Kallikrein im Harn in aktiver Form ausgeschieden und im Harn des Menschen und aller geprüften Säugetiere regelmäßig aufgefunden.

In einer ausführlichen Versuchsreihe haben KRAUT, FREY, WERLE und SCHULTZ (47) die Schwankungen der Kallikreinausscheidung im Harn vom gesunden erwachsenen Menschen untersucht.

Im Durchschnitt beträgt die Kallikreinkonzentration im Harn 0,22 KE pro ccm, was einer Tagesausscheidung von ungefähr 210 KE entspricht. Bei Personen über 60 Jahren ergab sich ein Durchschnitt von 0,045 KE pro ccm und damit eine Tagesproduktion von rund 34 KE! Nach ihren Beobachtungen besteht, was wir übrigens bestätigt fanden, kein direkter Zusammenhang zwischen Harnvolumen und Tagesproduktion an Kallikrein. Die Schwankungen der Kallikreinkonzentration sind den Schwankungen des Harnvolumens umgekehrt proportional, so daß die Tageska-

pazität an KE ausgeglichen wird. Da der Kallikreingehalt des Hundeharns stark von der Kostqualität beeinflusst wird, wurde am Menschen die Kallikreinausscheidung bei eiweißarmer und eiweißreicher Ernährung kontrolliert. Die Kallikreinproduktion wird dadurch nur in untergeordnetem Maße beeinflusst. SCHULTZ teilte mit, daß in den Kriegs- und Nachkriegsjahren (1946) der Kallikreingehalt des menschlichen Harns bis auf 1 KE pro 15 - 20 ccm absank (48). 1950 wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik München wieder Werte von 0,18 KE pro ccm, rund 170 KE pro die, gemessen. Diese Untersuchungen sprechen jedoch für die Abhängigkeit der Kallikreinproduktion vom Ernährungszustand.

Ein Absinken des Kallikreingehaltes bei Bettruhe konnte nicht beobachtet werden, allerdings wurde die Kontrolle nur über 3 Tage durchgeführt. Bei Kranken hingegen, bei denen kein Zusammenhang mit dem Kallikreinsystem naheliegt, z.B. bei Patienten mit Frakturen, wurden niedrigere Konzentrationen als bei Gesunden gemessen. Die Differenz bei ein und derselben Versuchsperson beläuft sich an verschiedenen Tagen auf 0,04 - 0,17 KE pro ccm Harn.

WERLE und KORSTEN (49) unterzogen die Kallikreinausscheidung im Harn bei Patienten mit Erkrankungen verschiedener Genese einer Kontrolle.

Bei 17 Patienten mit essentieller Hypertonie lag der Durchschnitt des Kallikreingehaltes bei 56 KE pro die. Bei akuter Nephritis betrug die Kallikreinausscheidung im Mittel nur 18 KE, bei chronischer Nephritis 11 KE pro die. KORANYI und SZENNES konnten die Verminderung bei an Nephritis und Nephrosklerose erkrankten Patienten bestätigen (50). Es besteht hier die Möglichkeit, daß die Niere die Fähigkeit, Kallikrein auszuschcheiden, verloren hat.

Bei Patienten mit Störungen im Hormonhaushalt ergab die Tageskallikreinausscheidung folgendes Bild:

Diabetes mellitus bei Insulintherapie: normal

Diabetes mellitus ohne Insulintherapie: vermindert, 20 - 40 KE

Basedow und Thyreotoxikose: Grenze des Normalen, 218 KE

Hypophysenerkrankungen: normal

Morbus Addison: stark vermindert, rund 13 KE.

Obige Beobachtung bei Nebenniereninsuffizienz steht mit der Kallikreinausscheidung bei Hunden mit Nebennierenexstirpation im Einklang.

CHEMIE DES KALLIKREINS UND SEINE DARSTELLUNG

Nach den letzten Forschungen von KRAUT und KÖRBEL (51) spricht das chemische Verhalten des Kallikreins dafür, daß es entweder selbst ein Protein oder mit einem Protein zu einem Symplex vereinigt ist. Sein Molekulargewicht beträgt 30 - 50 000. Der isoelektrische Punkt liegt bei p_H -4,3, das p_H -Optimum der Stabilität dagegen bei neutraler Reaktion. Kallikrein ist gegen saure und alkalische Reaktion (52) empfindlich, thermolabil und nicht dialysabel (47). WERLE (53) konnte die Zerstörung des Kallikreins durch ultraviolettes Licht nachweisen.

Fehling-, Millon- und Ninhydrinreaktion fallen negativ aus, lediglich die Pauly'sche Reaktion ist positiv, was auf die Anwesenheit von Histidin und anderen Imidazolkörpern schließen läßt. Ferner konnten Adenin und Phosphorsäure nachgewiesen werden (54). WERLE und FLOSSDORF (20) halten aus dem Verhalten des Kallikreins gegenüber Methylierungs- und Acetylierungsmitteln die Anwesenheit von freien phenolischen Hydroxyl- und Aminogruppen für wahrscheinlich, die sie auch für die pharmakologische Wirkung des Kallikrein verantwortlich machen. SH- und SS-Gruppen jedoch sind nach ihrer Meinung nicht dafür verantwortlich. Durch Proteinasen und Peptidasen wie Pepsin, Trypsin, Erepsin und Papain wird Kallikrein nicht angegriffen (55).

Die Gewinnungs- und Darstellungsmethoden von Kallikreinpräparaten, wie sie in dem Werk: Kallikrein (Padutin) von FREY, KRAUT und WERLE (46) ausführlich beschrieben sind, sind für unsere Untersuchungen von keiner wesentlichen Bedeutung. Kallikrein kann durch Fällung mit Alkohol, Aceton, Uranylacetat und durch verschiedene Adsorptionsverfahren aus dem Harn, Blut, Pankreas und aus der Submaxillaris extrahiert werden. Die reinsten Präparate aus Pankreas und Harn ergaben einen Reinheitsgrad von 1 - 2% organischer Substanz auf 1 KE.

DEPOT-PADUTIN, SEINE WIRKUNG UND THERAPEUTISCHE VERWENDUNGSMÖGLICHKEIT

Die Herstellung des Kallikreins in Depotform (F. SCHULTZ, 1949) ermöglichte es, die Wirkungsweise dieses Stoffes weiter zu verfolgen. Hier waren es vor allem FREY und HARTENBACH, die darüber zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen anstellten. Das Verhalten der kreislaufdynamischen Faktoren nach intramuskulärer Gabe der Depotform zeigt wesentliche Abweichungen von den beschriebenen Veränderungen nach intravenöser Injektion (S. 11-13). Da die Blutdrucksenkung nicht so akut einsetzt, kommt die sympathikolytische Wirkung des Padutins deutlich zum Ausdruck. Sie erstreckt sich auf das gesamte Gefäßsystem, einschließlich des Herzmuskels. Die Auffüllung des erweiterten Stromnetzes erfolgt durch die Mobilisierung der Blutdepots, durch den Flüssigkeitsentzug aus dem Gewebe sowie durch die vermehrte Rückresorption aus den Harnkanälchen (56). Nach Ausschaltung der Pressorezeptoren ist der Blutdruckabfall einer Padutininjektion bei gleicher Dosierung größer durch den Wegfall der gegenregulatorischen Vasokonstriktion. 1 E Padutin vermag 100 g Noradrenalin aufzuheben. Eine Dämpfung des vasokonstriktorischen Einflusses von höheren Noradrenalin Dosen ist durch den niedrigen Kallikreinspiegel nach intramuskulärer Gabe der Depotform nicht möglich (57).

An den vom Splanchnicus versorgten Organen konnte durch histologische Schnitte ein vermehrter Blutreichtum festgestellt werden. Durch die vermehrte Durchblutung kommt es zu einer Vermehrung der Aufbaustoffe und zu einer Steigerung des Zellstoffwechsels, wodurch eine Zellwachstumssteigerung erfolgt, die bei Leber, Milz und Lunge zu einer starken Volumzunahme führt. Diese verbesserten Durchströmungsverhältnisse machen eine Funktionsänderung in diesem System wahrscheinlich. Am Tierversuch konnte ein Ansteigen der Eosinophilen und Lymphozyten und damit eine erhöhte Widerstandskraft gegenüber bakteriellen Infektionen beobachtet werden (58).

Auch Hypophyse und Nebenniere zeigen im Tierexperiment eine vermehrte Blutfülle, wodurch sich eine Steigerung der hormonellen

Hypophysen- und Nebennierenleistung vermuten läßt (59). Als Anhaltspunkte hierfür dienen die beobachtete Anregung des Gefäßbindegewebsapparates und die Abkapselung tuberkulöser Herde, sowie Funktionsänderungen der Sexualorgane. HARTENBACH (60) konnte an klinisch gebesserten Patienten bei Padutinbehandlung eine erhöhte Glucocorticoidproduktion und ein verbessertes Reaktionspotential der Nebennierenrinde beobachten. Bei Krankheitsbildern wie Osteoporose, Arthrosis deformans, Endangitis obliterans und Arteriosklerose, die mit einem hormonellen Defizit an Glucocorticoiden und 17-Ketosteroiden einhergehen (61), fand WERLE (62) im Urin eine verminderte Padutinausscheidung, die bei ausgedehnten Gefäßprozessen sogar mitunter auf den Nullpunkt absank. Da die gefäßerweiternde Wirkung des Padutins zu einer Steigerung der Nebennierenrindenfunktion führt, ist der therapeutische Erfolg auch von dieser abhängig (60).

OTTO (63) konnte den röntgenologischen, histologischen und autopsischen Nachweis von rascherer Entwicklung und Differenzierung der Kallusbildung bei Fragmentfrakturen am Kaninchen unter der Wirkung von Depot-Padutin erbringen. BERNASCHEK (64) bestätigte den kallusbeschleunigenden Effekt bei Oberschenkelbrüchen. Gute Behandlungsmöglichkeiten ergaben sich auch beim Sudeck'schen Syndrom. Es wurden weitgehende Schmerzfreiheit, Nachlassen der Ödeme und bessere Beweglichkeit erzielt (66, 65).

Die Einwirkung auf verschiedene Zirkulationsstörungen wie Endangitis obliterans (morbus Winiwater-Bürger), morbus Raynaud und Arteriosklerose ist weithin abhängig vom Stadium der Erkrankung (67, 65, 59, 68). Der Erfolg ist gut bei Hautgeschwüren und Ulcera, die mit diesen Krankheitsbildern einhergehen.

HARTENBACH (69) weist auf die Möglichkeit der Behandlung mit Depot-Padutin bei Erkrankungen des ZNS hin.

STRESS - ACTH - KALLIKREIN

Nach SELYE (70) verstehen wir unter Stress sämtliche nichtspezifische biologische Ereignisse, die , zur Kenntnis genommen, hormonelle Abwehrkräfte mobilisieren. Diese Anpassungsfähigkeit des Or-

ganismus nennt SELYE "Adaptation". Bei normaler Reaktionslage stellen diese nichtspezifischen Ereignisse eine Alarmreaktion dar, die zur Adaptation führt. Bei Versagen kommt es zur sogenannten "Adaptationskrankheit". Für diese Kette von Reaktionen ist vor allem das Hypophysen-Nebennierenrindensystem verantwortlich zu machen. Ob und wie weit die Kallikreinausscheidung durch dieses System beeinflusst wird, bedarf noch einer endgültigen Klärung. Die Möglichkeit, sich über die hormonelle Ausgangslage und den hormonellen Anstieg nach einem Stress zu orientieren, gelingt mit Hilfe eines ACTH-Stoßes. Es kann damit aber lediglich die gegenwärtige Reaktionslage, nicht aber ein kausaler Zusammenhang zwischen der vorliegenden Krankheit und der Produktionsstätte des jeweiligen Hormons erfaßt werden. WERLE (62) konnte nach verabreichter Infusion von 75 IE ACTH im Urin regelmäßig eine vermehrte Pادتinausscheidung feststellen. Sie betrug im Durchschnitt das Doppelte des Ausgangswertes. Diese Untersuchungen, soweit sie sich auf die Einwirkung von ACTH beliefen, wurden von uns an einer Anzahl der aufgeführten Patienten wiederholt. Wir konnten jedoch keine sicheren nach einer Richtung gehenden Verschiebungen beobachten.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Angeregt durch die Arbeit von HARTENBACH (73), der das Reaktionsvermögen des Organismus durch die Ausscheidung der Glucocorticoide und 17-Ketosteroide im Urin vor und nach operativer Belastung prüfte, war dem Verfasser in erster Linie die Aufgabe gestellt, die Werte der Kallikreinausscheidung im Urin in ihrer Ausgangslage, dem sogenannten Leerwert, zu verfolgen. Einen Teil der Patienten haben wir durch ACTH-Gaben in einen operationsähnlichen Stress versetzt, um zu prüfen, ob auch die Produktionsstätten des Kallikreins im Stande sind, dem Gesetz der sogenannten "vegetativen Umschaltung" nach HOFF (75) und TONUTTI (74) Folge zu leisten. Wir haben weiter versucht, aufzuzeigen, wie weit sich die von uns auf Grund der bestimmten Kallikreinwerte gestellte Prognose mit dem tatsächlich erfolgten Heil- bzw. Operationsverlauf in Übereinstimmung bringen läßt.

METHODIK DER QUANTITATIVEN KALLIKREINBESTIMMUNG IM MENSCHLICHEN HARN

Obwohl in der Literatur bereits an vielen Stellen (5, 47, 4) u.a. die Durchführung der Kallikreinbestimmung angegeben ist, möchten wir doch noch einmal kurz auf die Methode eingehen und auf die uns bekannten Fehlerquellen hinweisen. Da es bis heute keine chemische Bestimmungsmethode gibt, ist man zur Messung des Kallikreins auf den biologischen Versuch angewiesen. Zu quantitativen Untersuchungen bewährte sich bisher allein die Bestimmung des Blutdrucks am ganzen Tier.

Versuchstiere

Nach vergleichenden Untersuchungen von FREY (47) und WEESE (71) ist von den Laboratoriumstieren der Hund am besten dafür geeignet. FREY teilt mit, daß die im Urin neben Kallikrein enthaltenen blutdrucksenkenden Stoffe auf Katzen viel stärker ansprechen als auf Hun-

de. Umgekehrt spricht der Hund auf Kallikrein stärker an als die Katze. Auf diese Weise kamen einige Autoren irrtümlicherweise zu der Ansicht, daß der menschliche Urin kein oder nur inaktives Kallikrein enthalte. Hunde vertragen mehrfache Injektionen von Harn oder Kallikreinpräparaten besser als andere Tiere und sprechen auf wiederholte Gaben sehr gleichmäßig an. Die Reaktionsfähigkeit von Hund zu Hund ist verschieden (ältere Tiere eignen sich nicht so gut), was sich aber durch die oft schwierige Beschaffung nicht vermeiden läßt. Wir verwendeten für unsere Kallikreinmessungen ausschließlich Hunde.

Versuchsanordnung

Für die Kallikreinmessung werden die Hunde in folgender Weise vorbereitet: sie erhalten, gestaffelt nach dem Gewicht, subcutane Injektionen einer 2%-igen Morphiumlösung:

Hunde unter 20 kg :	2,5 ccm
Hunde unter 30 kg :	3 ccm
Hunde über 30 kg :	4 ccm.

Die Morphiumlösung löst eine völlige Blasen- und Darmentleerung aus. Nach etwa einer halben Stunde kann man mit der Narkose beginnen. Wir injizierten subcutan das von REIN und SCHNEIDER (72) angegebene Pernocton ad us. vet., und zwar auf 1 kg Körpergewicht 0,5 ccm der Lösung. Um einen leicht eintretenden Schock zu vermeiden, müssen diese Injektionen sehr langsam erfolgen. Mit der Pernocton-Narkose wird ein tiefer Schlaf von mindestens 6 - 7 Stunden erreicht. Sollten die Untersuchungen länger andauern, kann Pernocton nachgegeben werden.

Zur Blutdruckmessung eignet sich am besten die fortlaufende Schreibung (Kymograph) des Carotisdruckes mit dem Ludwig'schen Quecksilbermanometer, das durch eine Glaskanüle direkt an eine Carotis angeschlossen wird. Bei der Darstellung der Carotis muß der Vagus gut freipräpariert und geschont werden. Als gerinnungshemmende Sperrflüssigkeit im Manometer dient 20%-ige Magnesiumsulfatlösung. Da es sowohl in der Apparatur als auch am Zusammenschluß von Kanüle und Carotis wiederholt zur Gerinnung kam, gaben wir der Sperrflüssigkeit noch 2 - 4 ccm des Heparinpräparates Vetren hinzu.

Die Einspritzungen der Vergleichslösungen erfolgten am einfachsten durch eine in die Vena femoralis eingebundene Kanüle.

Zu Beginn unserer Messungen verabreichten wir den Tieren 0,01 g Lobelin intravenös, da erfahrungsgemäß durch die Morphin-Pernocton-Narkose und die operative Freilegung der Carotis oft eine Dysfunktion der Atmung einsetzt. Eine wesentliche Erleichterung erzielten wir mit einer Tierbeatmungspumpe. (Fa. Kurt Semm, Wissenschaftlicher Apparatbau, München-Solln). Das Versuchstier wird intratracheal intubiert und die Pumpe auf die jeweilige Atemfrequenz eingestellt. Leider waren wir eine Zeit lang gezwungen, ohne diese Pumpe zu arbeiten. Untenstehende zwei Bilder zeigen den Unterschied der Carotisdruckkurven in Bezug auf ihre Auswertung.

Abb. I Carotisdruckkurve bei künstlicher Beatmung des Versuchstieres.

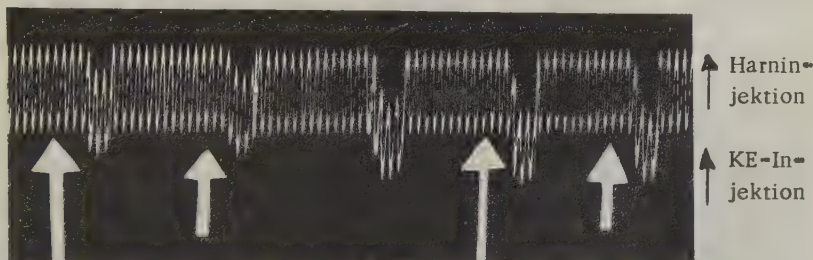
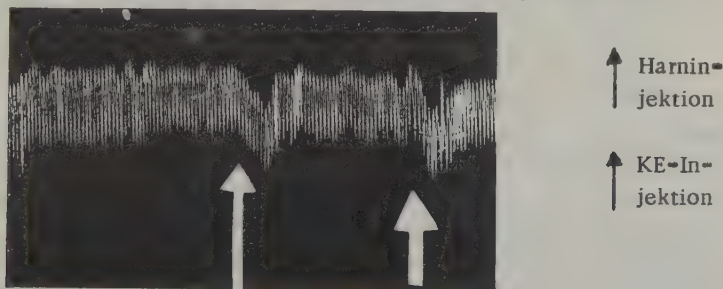


Abb. II Carotisdruckkurve ohne künstliche Beatmung des Versuchstieres.



Vermehrter Vagotonus, verbunden mit starken Schwankungen der Pulsamplitude, kann durch langsame intravenöse Injektion von 1 - 2 ccm einer 1%-igen Atropin-Sulfatlösung ausgeglichen werden. Ziehen sich die Messungen über mehrere Stunden hin, so läßt meist die Ansprechbarkeit des Versuchstieres auf Kallikrein nach. Der Kreislaufzustand bessert sich auf intravenöse Injektion von 20 ccm 20%-iger Trauben-zuckerlösung, der 1 ccm 10%-ige Sympatollösung zugesetzt wird, innerhalb einer Stunde wieder. Bei schwerer Kreislaufinsuffizienz durch die oft unreinen zugeführten Stoffe ist die intravenöse Verabfolgung von 0,5 - 1 ccm Arterenol angezeigt. Ein akutes Versagen des Herzens kann oft durch $1/8$ - $1/4$ mg Kombetin wieder reguliert werden.

Dialyse und Auswertung

Kallikrein kann im Harn, im Blut, im Pankreas und in den Speicheldrüsen nachgewiesen werden. Wir haben uns in unserer Arbeit auf die Kallikreinbestimmung im Harn des Menschen beschränkt. Um die Menge des Kallikreins im Harn durch seine Wirkung auf den Blutkreislauf der Tiere genau errechnen zu können, ist es notwendig, die übrigen kreislaufaktiven Stoffe vorher abzutrennen. KRAUT, FREY, WERLE und SCHULTZ (47) konnten nachweisen, daß durch die Dialyse alle anderen bekannten kreislaufaktiven Stoffe normaler und pathologischer Harnes soweit entfernt werden, daß ihre Wirkung bei der Prüfung am Hund gegenüber der des Kallikreins nicht ins Gewicht fällt. Während alle niedermolekularen Stoffe die Cellophanmembran verlassen, bleibt das hochmolekulare Kallikrein zurück. Tierische Membranen sind zu diesem Zweck nicht geeignet.

Man dialysiert eine abgemessene Probe (100 ccm) der über 24 Stunden gesammelten Harnmenge des Patienten 24 Stunden lang gegen fließendes Brunnenwasser. Bei 48-stündiger Dialyse konnten wir keinen wesentlichen Unterschied feststellen. Um eine bakterielle Zersetzung zu vermeiden, ist die Harnmenge mit Toluol zu überschichten. Als Cellophanmembran verwendeten wir teils die käuflichen Cellophan-schläuche (Fa. Kalle & Co. A.G. Wiesbaden-Biberich), teils aus Cellophanfolie (Cellophan Nr. 400, Fa. Kalle) gefertigte Beutel, welchen der Vorzug zu geben ist, da dieses Dialysat für die Tiere weit mehr verträglicher ist. Die Cellophanbeutel werden gesondert in Glas-

zylindern aufgehängt, um jegliche gegenseitige Beeinflussung zu verhindern. Nach der Dialyse wird das Volumen, das meist um 10 ccm zugenommen hat, gemessen, durch Vergleich mit der festgelegten Standardlösung der Kallikreingehalt am Hund bestimmt, und auf die Harntagesmenge umgerechnet. "Präparate, die bei aufeinanderfolgender Injektion eine gleiche starke und gleichsinnige Beeinflussung des Kreislaufes zeigen, enthalten dieselbe Menge wirksamer Substanz" (4).

Als Standardlösung verwendeten wir das Präparat Padutin (Fa. Bayer-Leverkusen), das wir zweckmäßig mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnten, um in 1 ccm der Lösung 1 biologische Einheit Kallikrein zu erhalten.

Einem Teil der Patienten verabreichten wir mittels einer Tropfinfusion 100 IE ACTH in 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung und ließen vor und nach der Infusion den 24-Stunden-Urin sammeln.

KRANKENGUT

An Hand von rund 70 Personen untersuchten wir an der Chirurgischen Universitätsklinik München die Kallikreinausscheidung im Urin bei verschiedenen chirurgischen Erkrankungen. Die Einteilung der Patienten erfolgte nach Alter, klinischem Allgemeinzustand, Krankheit und deren Verlauf in bestimmte Gruppen, denen wir leider nur eine geringe Anzahl von gesunden Personen gegenüberstellen konnten.

Unter benignen Krankheitsbildern verstehen wir z.B. Prostatahypertrophie, Endangitis obliterans, Uretersteine, Hydrocele und Cholezystitis. Carcinome und Sarkome haben wir zu malignen Krankheitsbildern zusammengefaßt.

Günstiger Heilverlauf bedeutet eine grundsätzliche Besserung des Leidens bzw. einen guten postoperativen Verlauf.

Das relative große Krankengut an Endangitis obliterans haben wir geschlossen innerhalb der Gruppe der benignen Krankheitsbilder in einer gesonderten Tabelle wiedergegeben.

Die angegebenen KE-Werte geben immer die Tagesproduktion an Kallikrein wieder. Die mit -x- versehenen KE-Werte wurden nach einem ACTH-Stress gemessen. Die Mehrzahl der überprüften Personen waren Männer, Frauen sind mit $\varnothing$ gekennzeichnet.

Einteilung des Krankengutes

	Altersgruppe: I	II	III
A. Gesunde Personen	20 - 40 J.	40 - 60 J.	60 - 80 J.
B. Benigne Krankheitsbilder:			
Günstiger Heilverlauf)			
Ungünstiger Heilverlauf)	20 - 40 J.	40 - 60 J.	60 - 80 J.
Endangitis obliterans)			
C. Maligne Krankheitsbilder:			
Günstiger Heilverlauf)			
Ungünstiger Heilverlauf)	20 - 40 J.	40 - 60 J.	60 - 80 J.
D. Störungen des innersekretorischen Systems			

Die Kallikreinausscheidung im Urin bei gesunden Personen

	Name	Alter	KE-Werte			
I. 1)	L.G.	23 J	84	x	117	x 116
2)	L.S.	35 J	231		162	x 213
II. 3)	B.R.	49 J	65		49	
4)	L.J.	40 J	130		86	
5)	V.W.	42 J	85		83	
6)	G.J.	53 J	59		80	
7)	G.L.	46 J	82		91	
III. 8)	O.K.	61 J	65		68	
9)	R.P.	63 J	136		138	
10)	M.E.	63 J	58		80	
11)	B.A.	76 J	47		43	

Infolge der geringen Anzahl an gesunden Personen können die Leerwerte nicht als obligate Richtschnur für die folgenden Untersuchungen dienen. Die Durchschnittswerte betragen in Gruppe I 140 KE, in Gruppe II und III je 80 KE. Bei Patient 1) ist nach ACTH-Infusion ein Anstieg der Tagesproduktion an Kallikrein zu beobachten.

Kallikreinausscheidung bei benignen Krankheitsbildern mit günstigem

Verlauf

	Name	Alter	Diagnose	KE-Werte			
I. 12)	E.L.	26 J	Verbrennungen	132		84	
13)	M.F.	35 J	Sudeck	52	x	86	x 74
14)	E.L.	37 J	Ulcus duodeni	72		78	66
II. 15)	W.M.	54 J	habituelle Schulter- luxation	42		20	
16)	G.J.	49 J	Morbus Bechterew	50	x	80	x 62
17)	S.J.	43 J	Lipom	43	x	101	x 44
18)	H.L.	54 J	Ulcus duodeni	86	x	140	x 177
19)	H.J.	49 J	Cholezystitis	15	x	46	x 55
20)	B.J.	47 J	Epithymitis	41	x	65	x 57
21)	E.J.	53 J	Hydrocele	87	x	94	x 55
22)	H.E.	44 J	Hydrocele	34		44	
23)	S.E.	40 J	Ureterstein	57	x	60	x 42
24)	H.F.	54 J	Prostatahypertrophie	80		126	
25)	K.D.	43 J	Prostatahypertrophie	55		44	31
III. 26)	E.E.	73 J	Prostatahypertrophie	18		20	21
27)	F.F.	89 J	Prostatahypertrophie	49		30	17
28)	S.K.	73 J	Prostatahypertrophie	100		55	
29)	R.J.	71 J	Pyonephrose	53		23	34
30)	K.M. _o +	60 J	Arthrosis deformans	48		52	

Der Durchschnittswert in Gruppe I beträgt hier 77 KE, dem in Gruppe II ein Mittel von 55 KE gegenübersteht. Auffallend ist hier bei den Patienten 16) - 21) der Kallikreinanstieg nach Gabe von ACTH, der durchschnittlich 42 KE beträgt. Alle diese Patienten sind in einem sehr guten Allgemeinzustand aus der Behandlung entlassen worden. In Altersgruppe III beträgt der Mittelwert nur noch 46 KE. Bei den Patienten mit Prostatahypertrophie 24) - 28) findet man einen Wert von 56 KE, doch ist eine große Diskrepanz augenfällig.

Kallikreinausscheidung bei benignen Krankheitsbildern mit ungünstigem Verlauf

	Name	Alter	Diagnose	KE-Werte		
I. 31)	R.G.	23 J	Ösophagusverätzung, Plastik $\pm$	56	29	36
II. 32)	S.W.	46 J	Cholezystitis, Lebercirrhose $\pm$	48	82	
33)	W.F.	46 J	Cholezystitis	12	17	
III. 34)	F.G.	77 J	Prostatahypertrophie	36	29	
35)	H.A.	67 J	Prostatahypertrophie Lungeninfarkt	48	24	26
36)	S.V.	63 J	Nieren- u. Hodentbc.	65	23	9

In Gruppe I befindet sich nur ein Patient, der nach sehr schlechtem klinischen Zustand ad exitum kam. Die seinem Alter nicht entsprechende Tagesproduktion an Kallikrein von 40 KE verrät eine völlige Erschöpfung des Organismus.

In Gruppe II sind zwei Patienten mit Cholezystitis angeführt, von denen Patient 32) mit einem Wert von 65 KE gegenüber 14 KE bei Patient 33) ad exitum kam.

Der durchschnittliche Ausgangswert in Altersgruppe III beträgt bei Patienten, die den operativen Eingriff schlecht überstanden haben, nur 36 KE.

Kallikreinausscheidung bei Endangitis obliterans

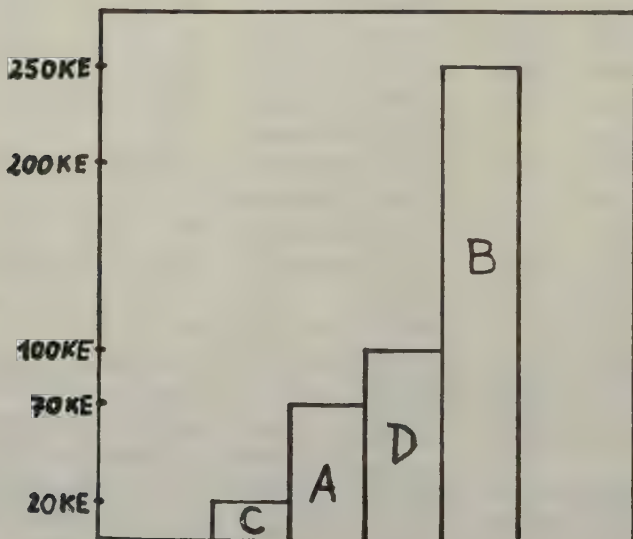
	Name	Alter	Lokalisation		KE-Werte				
I. 37)	H.J.	30 J.	Ulzera	60	40	x	61	x	58
38)	S.R.	33 J	beide Beine	42	15		12		
II. 39)	H.A.	48 J	linkes Bein	28	28		16		24 29
40)	F.E.	49 J	linkes Bein	35	14	x	49	x	48
41)	V.K.	49 J	beide Beine	15	10		9		4
42)	K.B.	52 J	linkes Bein	84	67	x	82	x	150 x 120
43)	S.J.	53 J	beide unt.u. ob. Extremitäten	48	51		56		
44)	K.L.	55 J	beiders. Oberschenkelamputation	184	156		261		336
45)	R.J.	57 J	beide Beine	101	225		66		56 60
46)	T.P.	58 J	beide Beine, Ödeme	98	39		117		78 81
47)	F.F.	59 J	beide Beine	69	x	65	x	55	
III. 48)	K.K.	65 J	Gangrän, re amp.	558	167		207		130
49)	H.P.	68 J	li. Gangrän, re. amp.	34	18		25		21
50)	R.O.	72 J	beide Beine	9	18	x	19	x	45
51)	F.G.	77 J	beide Beine	36	29		32		

Die Ausgangswerte der Kallikreinausscheidung liegen hier mit ihrem Maximum bei 558 KE und mit ihrem Minimum bei 4 KE. Der Mittelwert beträgt bei 72 KE. Eine Reaktion auf den ACTH-Stress ist nur bei Patient 42) deutlich ersichtlich.

Die Durchschnittswerte ergeben in Gruppe I 36 KE, in Gruppe II 74 KE und in Gruppe III 84 KE.

Bei dem Krankheitsbild der Endangitis obliterans fanden wir die von uns durch die Auswertung der Kallikreinproduktion gestellte Prognose bei Vergleich mit der klinischen Diagnose in ungefähr bestätigt. Abb. III zeigt eine schematische Darstellung der Kallikreinausgangswerte.

Abb. III



KE-Werte bei Endangitis obliterans.

Säule D zeigt den Mittelwert von gesunden erwachsenen Personen.

Säule A (Pat. 37), 42), 43), 45), 46), 47)) umfaßt die Patienten, deren Heilverlauf einen günstigen Fortgang nahm. Die Säulen B (Pat. 44 und 65)) und C (Pat. 38), 39), 40), 41), 49), 50), 51)) zeigen die Patienten, bei denen die Heiltendenz ungünstig war oder ein operativer Eingriff vorgenommen werden mußte. Sowohl sehr niedere als auch abnorm hohe Kallikreinausscheidungswerte lassen hier auf ein fortgeschrittenes Stadium des manifesten Krankheitsbildes schließen.

Kallikreinausscheidung bei malignen Krankheitsbildern mit günstigem

Verlauf

	Name	Alter	Diagnose	KE-Werte			
I.	52) B.R.	17 J	Unterschenkelsarkom, re.amp.	117	x	199	x 190
II.	-----						
III.	53) H.J.	61 J	Cardia-Ca	80	x	110	x 91
	54) S.J.	67 J	Cardia, techn.inop.	51	x	63	x 55
	55) D.F.	62 J	Cardia-Ca	60		65	63
	56) A.M.	70 J	Magen-Ca	48		42	48
	57) G.S.	68 J	Rectum-Ca	55	x	127	x 51
	58) B.K.	71 J	Hypernephrom, inop.	77	x	82	x 56
	59) M.F.	73 J	Prostata-Ca	460		438	176
	60) S.K.	73 J	Unterschenkel-Sarkom	100		55	

Pat. 52) zeigt einen guten Leerwert von 117 KE und nach ACTH einen Anstieg auf 195 KE.

Für Altersgruppe II standen uns keine Patienten zur Verfügung. Der Durchschnitt der Kallikreinausgangswerte in Gruppe III beläuft sich auf 64 KE. Pat. 59) zeigt ein stark abweichendes Verhalten und wurde dabei nicht berücksichtigt. Ein Reaktionsvermögen der einzelnen mit ACTH gestreßten Patienten ist vorhanden.

Kallikreinausscheidung bei malignen Krankheitsbildern mit ungünsti-
gem Verlauf

	Name	Alter	Diagnose	KE-Werte					
I.	61) S.J.	22 J	Oberschenkel-Sarkom re.amp., Metastasen	72		72			42
II.	62) H.B.	56 J	Magen-Ca inop. Leber-Metastasen	251		311			318
	63) T.J.	56 J	Magen-Ca inop.†	24	x	49	x		59
	64) P.L.	48 J	Magen-Ca	23		26			22
III.	65) B.M.	64 J	Cardia-Ca inop.	34	x	30	x		28
	66) H.K.	69 J	Rectum-Ca, Lungen-Metastasen	318		221			251
	67) K.M.	66 J	Hypernephrom†	18		24			27
	68) S.H.	71 J	Lungen-u. Leber-Met. Prostata-Ca †	31		28			

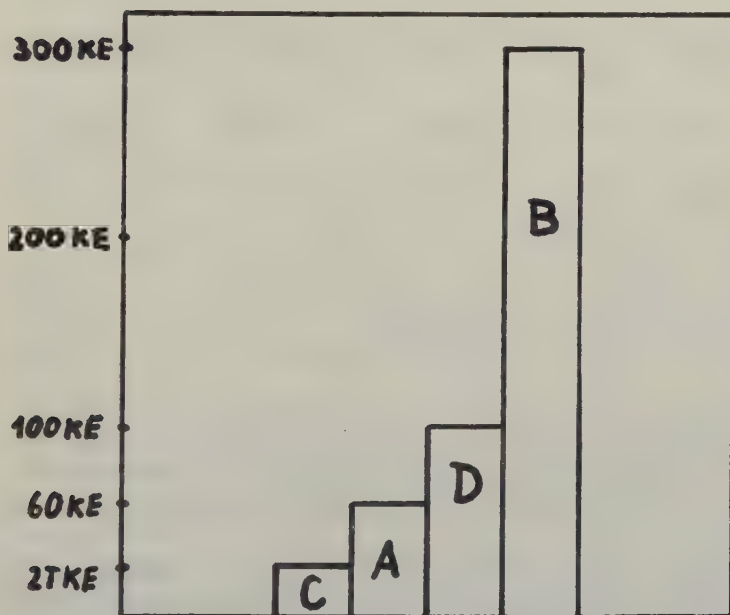
Mit 64 KE liegt die Kallikreinausscheidung bei Pat. 61) in Gruppe I trotz des ungünstigen Verlaufs durchaus innerhalb der Grenze des normalen.

Die Mittelwerte in Gruppe II und III würden durch das stark voneinander abweichende Verhalten der Ausgangswerte der Patienten ein falsches Bild wiedergeben.

Bei den malignen Krankheitsbildern haben wir versucht, an Hand der ermittelten Kallikreinwerte eine Prognose des Krankheitsverlaufs zu erstellen. Unsere Vermutungen fanden sich durch Vergleich mit der klinischen Diagnose größtenteils bestätigt.

Die Abb. IV zeigt eine schematische Darstellung der durch die Kalikreinausscheidungswerte gestellten Prognose. Die Sarkome wurden nicht mit einbezogen.

Abb. IV



KE-Werte bei Carcinomen.

Säule D zeigt den Mittelwert

von gesunden erwachsenen Personen.

Die Patienten der Gruppe A (Pat. 53) - 58)) zeigten eine Besserung ihres Leidens oder haben einen späteren Eingriff gut überstanden. Die Patienten der Gruppe B (Pat. 62), 66), 59)) und der Gruppe C (Pat. 63), 64), 65), 67), 68)) zeigten keine Besserung und haben teilweise einen operativen Eingriff nicht überstanden. Das fortgeschrittene Stadium wurde durch den Nachweis von Metastasen erhärtet. Pat. 59)

zeigt durch den günstigen postoperativen Verlauf des Krankheitsbildes ein abweichendes Verhalten. Wie bei Endangitis obliterans weisen auch hier die verminderten und abnorm hohen Kallikreinwerte auf einen schlechten Allgemeinzustand des Patienten hin.

Kallikreinausscheidung bei Störungen des innersekretorischen Systems

	Name	Alter	Diagnose	KE-Werte				Mittelwert
69)	P.C. ♂	31 J	Cushing [±]	16	32	39		30 KE
70)	S.E. ♂	25 J	Cushing					
	vor Op.			100	71	53		74 KE
	nach Op.	17	46 26	40	45	54	63	41 KE
71)	O.C. ♂	32 J	Traumat.					
			Kastration	120	112	122		118 KE

Bei den Patienten 69) und 70) wurde die operative Entfernung einer Nebenniere vorgenommen. Pat. 69) kam postoperativ ad exitum. Bei Pat. 70) war der postoperative Verlauf günstig, die Kallikreinwerte weisen auf eine sich erholende Tendenz des innersekretorischen Systems hin.

Der Ausgangswert von 118 KE bei Pat. 71) entspricht durchaus dem Normalen.

Wir hatten Gelegenheit, bei einer Patientin (72)) mit Lymphogranulomatose die Kallikreinausscheidung zu überprüfen:

			KE-Werte				Mittelwert
72)	S.J. ♀	30 J	84	120	83	101	97 KE

Solang die Patientin in unserer Beobachtung stand, war ein günstiger Verlauf zu verzeichnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit gibt einen Überblick über das physiologische Verhalten des Kallikreins und seine pharmakologische Wirkungsweise auf den menschlichen Organismus.

Die nach Verabreichung von Padutin auftretende vermehrte Blutfülle der Hypophyse und der beiden Nebennieren läßt wohl eine Funktionsänderung des Hypophysen-Nebennierensystems vermuten. Durch die nur bei einem kleinen Teil unseres Patientengutes durchgeführten Untersuchungen über die Kallikreinausscheidung nach Gaben von ACTH läßt sich keine einheitliche Beeinflussung der Kallikreinproduktion mit in einer Richtung gehenden Verschiebungen erkennen. Wir haben unsere Untersuchungen im wesentlichen auf die Kallikreinausgangswerte Gesunder und chirurgisch Erkrankter beschränkt. Eine Auswertung der Ergebnisse bei den Krankheitsbildern verschiedener Genese gestaltet sich insofern schwierig, da selbst die Kallikreinwerte gesunder Personen, deren Mittelwert zwischen 100 KE und 110 KE liegt, großen Schwankungen unterliegen.

Bei an sich benignen Krankheitsbildern mit ungünstigem Verlauf zeigt sich jedoch ein starkes Absinken der Kallikreinproduktion gegenüber denen mit günstigem Verlauf. Bei Endangitis obliterans sahen wir bei einem Durchschnittswert von 70 KE einen günstigen Heilverlauf, bei herabgesetzter (20 KE) und abnorm hoher (250 KE) Kallikreinausscheidung einen ungünstigen Heilverlauf. Die Kallikreinausgangswerte bei malignen Krankheitsbildern lassen ebenfalls diese Differenzierung erkennen. Die Toleranzgrenze liegt hier bei rund 60 KE.

Bei den Padutinwerten scheint eine Parallele gezogen werden zu können zu der Funktion des innersekretorischen Systems. Niedere Kallikreinwerte fanden wir stets bei Erschöpfungszuständen und in weitgehender Gleichmäßigkeit mit einer Erschöpfung der Nebennieren.

Wir möchten nicht behaupten, daß hierdurch eine gegenseitige Abhängigkeit besteht, sondern verweisen auf die Ansicht von HARTENBACH (76), daß eine Erschöpfung die Gesamtheit der verschiedenen Reaktionssysteme des Organismus erfassen kann. Hohe Kallikreinwerte fan-

den wir dann vor, wenn eine klinische Dysregulation manifest war. Diese überschießenden Reaktionen müssen zwangsläufig zu Entgleisungen führen und sind auch als bedrohlicher Zustand, d.h. eine Herabsetzung geordneter Lebensreaktionen, anzusehen. Eine Stabilisation scheint sich dadurch auszudrücken, daß sich die Werte in mittleren Grenzen bewegen, sei es in ihrer Ausgangslage, sei es in ihren Veränderungen auf einen Reiz hin.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Frey, E.K.: Arch.Klin.Chir. 142, 663, 1926
2. Kraut, H., Frey, E.K., u. Bauer, E.:
Z.physiol.Chem. 175, 97, 1928
3. Werle, E.: Biochem.Z. 273, 291, 1934
4. Schultz, F.: Inaug.Dissertation, Phil.München 1928
5. Frey, E.K. u. Kraut, H.:
Arch.exp.Path.u.Pharm. 133, 1, 1928
6. Hochrein, M. u. Keller, J.:
Arch.exp.Path.u.Pharm. 159, 438, 1931
7. Kraye, O. u. Rühl, A.:
Arch.exp.Path.u.Pharm. 162, 70, 1931
8. Felix, J.: Acta Med.Scand. LXXXIII, 1-10, 1939
9. Schneider, D. u. Springorum, P.:
Arch.Klin.Chir. 194, 373, 1939
10. Friedländer, R.: Inaug.-Dissert. Düsseldorf 1931
11. Multhaupt, G.: Inaug.-Dissert. Düsseldorf 1937
12. Madlener, M. u. Loeweneck, M.:
Dtsch.Z.Chir. 248, 677, 1937
13. Reeke, Th. u. Werle, E.:
Z.ges.exp.Med. 96, 398, 1935
14. Tauber, K. u. Keyssler, H.:
Langenbecks Arch.f.kl.Chir. 275, 377, 1953
15. Frey, E.K., Werle, E. u. Sackers, E.:
Z.ges.exp.Med. 96, 404, 1935
16. Sackers, E.: Inaug.-Dissert. Düsseldorf 1936
17. Werle, E.: Klin.Wschr. 848, 1936

18. Werle, E., Götze, W. u. Keppler, A.:
Biochem.Z. 289, 217, 1937
19. Effkemann, G. u. Werle, E.:
Arch.Gynäk. 171, 1, 1941
20. Werle, E. u. Floßdorf, K.:
Biochem.Z. 296, 282, 1938
21. Haun, G.:
Inaug.-Dissert. München 1944
22. Werle, E. u. Schwarz, H.:
Klin.Wschr. 1940, S. 245
23. Elliot, A. u. Nuzum, F.:
Endocrinologie 17, 125, 1936
24. Tellenbach, R.:
"Der Nervenarzt 1950"
25. Szakall, A.:
Biochem.Z. 269, 92, 1934
26. Nefflen, R.W. u. Szakall, A.:
Biochem.Z. 269, 80, 1934
27. Cremer, K.:
Z.ges.exp.Med. 97, 703, 1936
28. Frey, E.K., Kraut, H. u. Werle, E.:
Klin.Wschr. 1932, S. 846
29. Altenburger, E.:
Klin.Wschr. 20, 789, 1933
30. Mohnicke, G. u. Lübken, W.:
Arch.exp.Path.Pharm. 204, 543, 1947
31. Petrides, P.:
Klin.Wschr. 1947, S. 742
32. Cattaneo, M.:
Boll.Soc.Piemont Chir. 4, 679, 1934
33. Duschl, L. u. Lingmann, H.J.:
Dtsch.Z.Chir. 249, 380, 1937
34. Kraut, H., Frey, E.K. u. Werle, E.:
Z.physiol. Chemie 189, 97, 1930

35. Frey, E.K., Kraut, H. u. Schultz, F.:
Arch.exp.Path.u.Pharm. 158, 334, 1930
36. Werle, E. u. Roden, P.:
Biochem.Z. 286, 213, 1936
37. Werle, E.:
Biochem.Z. 301, 329, 1939
38. Frey, E.K.:
Mü.Med.Wschr. 1929, S. 1951
39. Frey, E.K. u. Werle, E.:
Klin.Wschr. 12, 600, 1933
40. Werle, E.:
Biochem.Z. 269, 415, 1934
41. Werle, E.:
Biochem.Z. 290, 129, 1937
42. Werle, E. u. Urhahn, K.:
Biochem.Z. 304, 387, 1940
43. Frey, E.K.:
75. Tagung d.Dtsch.Gesellschaft f.Chirurgie
München, 1958
44. Häbler, C.:
Physikal.chem.Probleme i.d.Chir.
1930 Berlin
45. Frey, E.K.:
Arch.Klin.Chir. 162, 334, 1930
46. Frey, E.K., Kraut, H. u. Werle, E.:
Kallikrein (Padutin) Verlag Ferd.Enke,
Stuttgart, 1950
47. Kraut, H., Frey, E.K., Werle, E. u. Schultz, F.:
Z.physiol.Chemie 230, 259, 1934
48. Schultz, F.:
Zit. in 46)
49. Werle, E. u. Korsten, A.:
Z.ges.exp.Med. 103, 153, 1938
50. Koranyi, A. u. Szennes, T.:
Z.ges.exp.Med. 111, 378, 1942
51. Kraut, H. u. Körbel, W.:
Z.physiol. Chemie 309, 77, 1957

52. Werle, E. u. Däumer, J.:
Biochem.Z. 304, 377, 1940
53. Werle, E.:
Biochem.Z. 287, 235, 1936
54. Kraut, H., Frey, E.K., Bauer, E., u. Schultz, F.:
Z.physiol.Chem. 205, 99, 1932
55. Kraut, H., Frey, E.K. u. Werle, E.:
Z.physiol.Chem. 192, 1, 1930
56. Frey, E.K. u. Hartenbach, W.:
Dtsch.Med.Wschr. 1, 5, 1953
57. Hartenbach, W., Otto, H. u. Brüchle, H.:
Langenbecks Arch.f.Chir. 275, 404, 1953
58. Hartenbach, W.:
Mü.Med.Wschr. 96, 429, 1954
59. Frey, E.K., Hartenbach u. Schultz, F.:
Mü.Med.Wschr. 1, 11, 1953
60. Hartenbach, W.:
73. Tagung d. Dtsch.Gesellsch.f.Chir.
München, 1956
61. Hartenbach, W.:
Mü.Med.Wschr. 48, 1657, 1956
62. Werle, E.:
Zit. in 61.)
63. Otto, H.:
Med.Dissert.Chir.Universitätsklinik,
München, 1951
64. Bernaschek, W.:
Wien.Med.Wschr. 50, 945, 1953
65. Burckhart, T. u. Fasel, A.:
Dtsch.Med.Wschr. 7, 224, 1953
66. Hartenbach, W.:
Dtsch.Med.Wschr. 22, 751, 1950
67. Hartenbach, W.:
Dtsch.Med.Wschr. 35, 1064, 1951
68. Lund, F.:
Särtryck ur Svenska Läkartidningen
54, 368, 1957
69. Hartenbach, W.:
Bayerischer Chirurgenkongreß 1951

70. Selye, H.: Einführung in das allgemeine Adaptations-
syndrom, Verlag Thieme, Stuttgart 1953
71. Weese, H.: Arch.exp.Path.u.Pharm. 173, 36, 1933
72. Rein, H. u. Schneider, D.:
Klin.Wschr. 1934, 870
73. Hartenbach, W.: Mü.Med.Wschr. 13, 433 u. 14, 476, 1956
74. Tonutti: Dtsch.Med.Wschr. 35, 1051, 1951
75. Hoff, F.: Mü.Med.Wschr. 17, 587, 1957
18, 670, 1957
76. Hartenbach, W.: Mü.Med.Wschr. 30, 1099, 1958

L E B E N S L A U F

Am 5. August 1933 wurde ich, Wolfgang, Paul, Mathias Brenner, als Sohn des Landwirtes Dr. Erwin Brenner und seiner Ehefrau Margarete, geb. Hahn, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1939 - 1943 in Ottenhofen (Oby), dem damaligen Wohnort meiner Eltern, trat ich in die Oberschule in Icking ein. Von 1944 - 1945 besuchte ich die Oberschule in Erding. Ab 1946 war ich im Internat des Humanistischen Gymnasiums in Ettal, wo ich im Sommer 1952 meine Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich das Studium der Medizin an der Universität München und legte dort 1955 die ärztliche Vorprüfung ab. Dann ging ich für je ein Semester an die Universitäten in Innsbruck und Wien. Die letzten vier klinischen Semester war ich an der Universität München immatrikuliert, an der ich im Herbst 1958 mein medizinisches Staatsexamen mit Erfolg ablegte.

